

慢性肾脏病中医药治疗新进展专题

邹云翔教授治疗慢性肾衰竭名方参乌益肾片新药开发总结

王 钢¹ 邹燕琴² 孔 薇³ 盛梅笑² 仲 昱² 刘 丽² 朱 俊¹
王振中⁴ 徐连明⁴ 邵 杰⁴ 王亿平⁵ 萧 伟⁴

(1 南京博大肾科医院,南京 210004; 2 江苏省中医院,南京,210025; 3 南京市中医院,南京,210004;

4 江苏康缘药业股份有限公司,连云港; 5 安徽中医学院附属医院,合肥,230031)

摘要 目的:研究开发中医肾病大师邹云翔教授治疗慢性肾衰竭名方参乌益肾片成为国家新药。方法:采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照方法,研究了参乌益肾片对慢性肾衰竭气阴两虚兼湿浊证的疗效,并同时开展了参乌益肾片的药理药效、分子细胞学等基础研究。结果:参乌益肾片能明显改善慢性肾衰竭气阴两虚兼湿浊证患者的中医证候,降低尿素氮、血肌酐,减少尿蛋白丢失,提高内生肌酐清除率,疗效优于对照组。作用机理可能通过多种途径调节体内激素水平,改善血液动力学,抑制细胞增强因子和细胞外基质成分的 mRNA 表达,促使其凋亡,减轻肾小球损害,改善肾小管和肾间质功能,从而达到保护肾功能,延缓慢性肾衰竭病程进展的作用。

关键词 慢性肾功能衰竭;参乌益肾片;新药开发;作用机理

Research and Exploration of Shenwuyishen Tablets, Prescription of Professor Zou Yunxiang, on Chronic Renal Failure

Wang Gang¹, Zou Yanqin², Sheng Meixiao², Kong Wei³, Zhong Yu², Liu Li², Zhu Jun¹,
Wang Zhenzhong⁴, Xu Lianming⁴, Shao Jie⁴, Wang Yiping⁵, Xiao Wei⁴

(1 Boda Nephrology Hospital, Nanjing 210004, China; 2 Jiangsu TCM Hospital, Nanjing 210025, China; 3 Nanjing TCM Hospital, Nanjing 210004, China; 4 Kanion Pharmaceutical Company, Lianyungang, China; 5 Hospital Affiliated to Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

Abstract Objective: To research and explore Shenwuyishen Tablets, the prescription of Professor Zou Yunxiang, in the clinical use of chronic renal failure (CRF). **Methods:** Using the methods of a multicenter, randomized, double blind double-dummy, parallel control for positive drug. The curative efficacy of Shenwuyishen Tablets for CRF with Qi and Yin deficiency and dampness syndrome was evaluated. Meanwhile, basic researches for Shenwuyishen Tablets, including pharmacology, pharmacodynamics and molecular cytology, were developed. **Results:** Shenwuyishen Tablets can significantly improve the CRF with Qi and Yin deficiency and dampness syndrome in clinical manifestations. It lowered BUN and Scr levels, reduced urinary protein loss, increased CCr. The results of the experiment group were better than that of the control group. The mechanism of Shenwuyishen Tablets may be associated with regulating hormone levels in a variety of ways, improving hemodynamics, inhibiting mRNA expression of cell enhancer factor and extracellular matrix components, inducing apoptosis, reducing the damage of glomerular, improving the functions of kidney tubules and tubulointerstitial, thus protecting the renal function and to delay the progression of chronic renal failure.

Key Words Chronic renal failure; Shenwuyishen Tablets; Drug Development; Mechanism

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.09.001

一代名医邹云翔(1898-1988),从医从教从科研七十春秋,江苏省中医院首任院长,中国中医肾病学奠基人,在50年代初组建第一个中医肾病研究小组,编写第一本《中医肾病疗法》专著,首创用冬虫夏草治疗慢性肾衰竭、温肾活血利水法治疗慢性肾脏病、大黄抢救尿毒症等治肾新理论、新方药,疗效确切,沿用至今。

1980年邹教授将其临床60余年治疗慢性肾衰竭行之有效的经验方“保肾甲丸”“保肾乙丸”献了出来,江苏省中医院肾病研究中心王钢、邹燕琴教授等带领团队所有医生、博、硕士研究生,联合南京中医药大学病理、

药理教研室、连云港康缘药业有限公司,并得到了国家新药创制基金、国家二项自然科学基金、国家卫生部重点课题、江苏省科委、江苏省中医药管理局多项课题经费资助,经过30年的临床制剂(最初保肾甲、乙丸,浓缩剂改保肾片,2010年新药命名参乌益肾片)、药理药效、作用机理等研究,2010年获得国家新药证书(国药准字Z20100051)和“国家重点新产品”证书,现简要汇报参乌益肾片主要研发过程及研究结果。

1 临床研究

1.1 保肾片治疗慢性肾功能衰竭气阴两虚兼湿浊证临床观察^[1]

1.1.1 临床资料 我们在国家药品食品监督管理局规定的8家药品临床研究基地采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照方法设治疗组和对照组,治疗组360例,对照组120例,至疗程结束时,治疗组脱落和剔除15例,故治疗组实际研究病例为345例,对照组脱落和剔除2例,故对照组实际研究病例为118例,治疗组345例中,男165例,女180例,年龄19~70岁,平均(48.71±12.42)岁;基础疾病为慢性肾小球肾炎254例,慢性肾盂肾炎38例,高血压肾病39例,糖尿病肾病14例,CRF代偿期52例,失代偿期199例,衰竭期94例。对照组118例中,男49例,女69例,年龄18~66岁,平均(47.61±12.45)岁;基础疾病为慢性肾小球肾炎87例,慢性肾盂肾炎11例,高血压肾病16例,糖尿病肾病4例,CRF代偿期22例,失代偿期64例,衰竭期32例。两组患者在性别、年龄、病程、基础疾病、病情分期等方面经统计学处理,差异无统计学意义,具有可比性。

1.1.2 诊断标准 西医诊断参照全国原发性肾小球疾病分型与治疗诊断标准专题座谈会拟定的CRF诊断及分期标准。中医辨证参照《中药新药治疗慢性肾衰竭的临床研究指导原则》制定。气阴两虚证主症:倦怠乏力、腰膝酸软、口干咽燥、手足心热;湿浊证主症:恶心、呕吐、肢体困重、食少纳呆,次症:夜尿清长、脘腹胀满、大便质干、口中黏腻、水肿、舌质偏红或红、舌苔厚腻。

1.1.3 治疗方法 治疗组口服保肾片(由菟丝子、制首乌、太子参、苍术、枸杞子、怀牛膝、茯苓、泽兰、制大黄等药物组成,江苏康缘药业股份有限公司生产,批号20030401),每次4片,每日3次。同时口服与对照药物外观、形状、气味相同的空白模拟片(江苏康缘药业股份有限公司生产),每次5片,每日3次。对照组口服肾康宁片(黄芪、丹参、茯苓、益母草、附子等组成,浙江正大青春宝药业有限公司生产,批号0303002),每

次5片,每日3次。同时口服与保肾片外观、形状、气味相同的空白模拟片(江苏康缘药业股份有限公司生产),每次4片,每日3次。2组疗程均为2个月。

1.1.4 疗效观察 疗效标准参照《中药新药治疗慢性肾衰竭的临床研究指导原则》^[2]。两组疗效比较见表1,Ridit分析显示,治疗组疗效优于对照组($P < 0.01$)。

表1 两组疗效比较

组别	例数	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
试验	345	11	140	153	41	88.12
对照	118	2	43	43	30	74.58

两组患者中医证候疗效比较见表2。Ridit分析显示,2组治疗后,治疗组对慢性肾功能失代偿期和衰竭期患者中医证候疗效较对照组差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表2 两组中医证候疗效(%)

病情分期	组别	例数	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
代偿	试验	52	3	19	23	7	86.54*
	对照	22	0	12	6	4	81.82
失代偿	试验	199	6	83	92	18	90.95**
	对照	64	1	23	25	15	76.56
衰竭	试验	94	2	38	38	16	82.98**
	对照	32	1	8	12	11	65.63

注:与同期治疗组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

两组治疗前后尿素氮(BUN),血肌酐(SCr),内生肌酐清除率(CCr)变化见表3,治疗8周后,实验组BUN,SCr,CCr与治疗前比较有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$),对照组对肾功能指标无明显改善,差异无统计学意义。

表3 两组患者治疗前后BUN,SCr,CCr比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	SCr/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	CCr/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
试验	治疗前	343	17.13±11.72	367.02±190.19	24.62±17.68
	治疗后	334	15.77±8.19*	341.66±206.29**	26.80±17.67*
对照	治疗前	118	16.46±7.90	354.29±177.91	24.62±17.68
	治疗后	116	15.86±9.24	362.40±255.80	26.84±18.77*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

由以上结果可以看出,保肾片可明显改善CRF气阴两虚兼湿浊证患者的临床表现,降低BUN,SCr水平,减少尿蛋白丢失,提高CCr,在一定程度上纠正患者的贫血状态。

1.2 保肾片对慢性肾功能不全不同阶段疗效对比^[3]

1.2.1 方法 将60例慢性肾功能不全气阴两虚兼湿浊证患者,根据临床分期分为代偿期、失代偿期、衰竭期3组,予西医常规低蛋白饮食,积极治疗原发病,控制血压、血糖、纠正水、电解质、酸碱平衡等对症治疗基

基础上予保肾片口服,每次4片,1日3次,均以30d为1个疗程,观察3组治疗前后尿素氮的变化。

1.2.2 结果 治疗后60例患者总有效率65%,其中代偿期组为85%,失代偿期组为70%,衰竭组为40%。

1.2.3 结论 保肾片能明显改善CRF患者临床症状,改善肾功能,延缓CRF进展,尤其以代偿期及失代偿期最佳,衰竭期效果不如前两期。临床运用安全有效,无毒副作用。

1.3 保肾片对腹膜透析患者残肾功能的保护作用^[4]

1.3.1 方法 34例患者,对照组15例,在西医基础治疗下进行PD治疗;治疗组19例,治疗方法同对照组,并加服保肾片,疗程6个月,观察治疗后RRF、尿量及血清白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)含量和生活质量评价表(SF-36量表)各维度的变化。

1.3.2 结果 2组治疗后RRF、尿量均逐月下降,治疗组下降幅度较小($P < 0.01$);治疗组RRF、尿量的下降速率低于对照组($P < 0.01$);治疗组Alb上升幅度显著优于对照组($P < 0.01$);2组治疗后SF-36量表的总体评分均有升高,治疗组一般健康状况(GH)、精力(VT)的评分优于对照组($P < 0.05$)。

由以上结果可以看出,随透析时间延长,PD患者的RRF、尿量呈下降趋势,保肾片能够减缓PD患者RRF的下降速率,改善患者Alb水平,提高其生活质量。

1.4 保肾片治疗慢性移植肾肾病的临床观察^[5] 慢性移植肾肾病是晚期移植肾失功的主要原因。目前对慢性移植肾肾病尚无疗效确切的治疗方法。各移植中心尝试采取增加或撤换免疫抑制剂,降脂、控制高血压等方法来延长残存肾单位,但总体治疗效果欠佳。本研究主要探讨保肾片治疗慢性移植肾肾病的临床价值。

1.4.1 方法 收集自2006年2月至2008年2月至我院就诊,确诊为(CAN)并符合纳入标准的患者共20例,其中男15例,女5例,年龄20~55岁,平均移植肾存活时间为4.2年。12例采用以CSA为基础的免疫抑制治疗方案,8例采用FK506治疗。按照随机对照分组原则,分为治疗组和对照组(各10例)。确诊后,所有患者均常规根据药物浓度调整免疫抑制剂用量,调整血脂及血压。在此基础上治疗组加服保肾片4片,每日3次。对照组不加用任何药物,治疗疗程为6个月,治疗前及治疗后6个月分别行移植肾穿刺活检。记录患者血常规、尿常规、肝肾功能、肾脏病理、免疫组化检测移植肾活检组织中TGF-1表达及TGF-1 mRNA

NA含量。

1.4.2 结果 保肾片治疗组患者SCr由(160.53 ± 11.50) μmol/L降为(136.23 ± 10.97) μmol/L ($P < 0.05$);BUN由(7.72 ± 0.59) mmol/L降为(6.87 ± 0.30) mmol/L ($P < 0.05$)。对照组患者SCr由169.14 ± 3.75 μmol/L降为(161.80 ± 4.83) μmol/L;BUN由(6.64 ± 0.19) mmol/L降为(6.39 ± 0.10) mmol/L。两组比较显示保肾片治疗组疗效更明显。在肾功能改善同时,治疗组血红蛋白升高,伴有血尿酸水平下降。移植肾重复活检显示保肾片治疗组患者病理分级未进一步进展,肾组织TGF-1表达强度及TGF-1 mRNA量均较对照组明显降低。

由此可以得出结论:保肾片有可能通过降低肾组织TGF-1表达,从而延缓慢性移植肾肾病肾功能损害。

2 药理药效学研究

2.1 保肾片对腺嘌呤诱发慢性肾衰大鼠肾功能及病理变化的影响 本研究主要观察保肾片对腺嘌呤诱发的CRF动物的治疗作用,寻求其发挥作用的有效剂量,为临床进一步研究提供实验依据。

2.1.1 方法 在国家药品食品监督管理局规定的新药药理研究基地采用腺嘌呤灌服方法制作大鼠慢性肾功能衰竭(CRF)实验模型获得成功。用保肾片浸膏高、中、低剂量(相当于人体用药的42,21,10.5倍)和阳性药物(肾康宁)对照组,用药剂量为10.38g/kg,相当于人体用药量的22.4倍,对该CRF模型灌服6周。

2.1.2 结果 保肾片浸膏高、中、低剂量对灌服腺嘌呤所致CRFSD雄性大鼠的血肌酐、血尿素氮均有显著的降低作用,疗效明显优于模型对照组及阳性药物对照组($P < 0.01 \sim 0.05$)。并有改善血红蛋白及血浆蛋白的作用。保肾片对腺嘌呤所致的肾间质损害具有明显的修复作用,对肾小管扩张及间质纤维化有明显抑制作用,光镜、电镜比较,保肾片组病理损害明显轻于模型对照组及阳性药物对照组。

本实验采用的腺嘌呤慢性肾衰模型其病理改变主要在肾小管及肾间质,而保肾片对小管一间质的保护作用为保肾片延缓慢性肾功能衰竭衰病程进展机理之一。

2.2 保肾片对5/6肾切除慢性肾衰大鼠肾功能及病理改变的作用 我们通过观察保肾片对5/6肾切除所致CRF动物模型的实验治疗作用,寻求其发挥作用的有效剂量,为临床进一步研究提供实验依据。

2.2.1 方法 在国家食品药品监督管理局规定的新药药理研究基地采用5/6肾切除方法制作了大鼠慢性肾功

能衰竭(CRF)实验动物模型,并用保肾片浸膏高、中、低剂量(相当于人体用药的42,21,10.5倍)和阳性药物(肾康宁)对照组,雄性用药剂量为10.38g/kg,相当于人体用药量的22.4倍,灌服实验动物。

2.2.2 结果 保肾片浸膏高、中、低剂量组对5/6肾切除所致的CRF大鼠的血肌酐血尿素氮有明显降低作用,疗效明显优于模型对照组及阳性药物对照组($P < 0.05$)。保肾片对5/6肾切除所致的肾损害具有明显减轻肾小球过渡肥大,抑制系膜细胞及系膜基质的增生,改善肾间质损害,从而减轻肾脏硬化。光镜、电镜比较,保肾片组病理损害明显轻于模型对照组及阳性药物对照组。

2.2.3 结论 保肾片具有明显的降低肾功能衰竭大鼠血肌酐、血尿素氮,提高血红蛋白和血浆白蛋白水平,作用机理与减轻肾小球损害,抑制肾小球硬化,修复肾间质损害有关。

3 分子细胞学研究

3.1 保肾片对慢性肾功能衰竭大鼠血浆ET-1、TXB₂及6-keto-PGF_{1α}的影响^[6]

3.1.1 方法 大鼠随机分组,腺嘌呤诱发大鼠CRF模型,采用灌胃法给药,眼眶取血用放射免疫分析法检测大鼠血浆ET-1、TXB₂和6-keto-PGF_{1α}含量并进行组间比较。

3.1.2 结果 保肾片高剂量组ET-1水平显著低于模型对照组,保肾片高、中、低剂量组TXB₂水平及TXB₂/6-keto-PGF_{1α}的比值均显著低于模型对照组。

由以上结果可知,中药复方保肾片可通过多种途径调节体内激素水平,改善血液动力学、抑制细胞增殖,改善肾小管功能,从而达到保护肾脏的目的。

3.2 保肾片对系膜细胞机械性伸展诱导的增殖因子和细胞外基质成分的影响^[7] 在肾小球硬化的进展中,肾小球内压升高是一种主要的启动因子,小球内压升高能增加系膜细胞的伸展强度。本研究探讨在培养的大鼠系膜细胞中,机械性伸展对TGF-β和细胞外基质成分mRNA表达的影响,以及中药保肾片的抑制作用。

3.2.1 方法 用机械性伸展装置刺激培养的肾系膜细胞,并在培养液中加入喂服中药保肾片大鼠的血清,用Northern blot分析TGF-β、TGF-β和IV、V型胶原mRNA的表达。

3.2.2 结果 机械性伸展以时间依赖性方式刺激TGF-β1和TGF-β3 mRNA的表达,同时也发现机械性伸展能诱导系膜细胞外基质的主要成分IV、V型胶原和纤维结合素的mRNA表达亢进;中药保肾片对系

膜细胞机械性伸展诱导的细胞增殖因子TGF-β和细胞外基质的主要成分IV、V型型胶原mRNA表达具有明显的抑制作用。

以上结果证明机械性伸展刺激能够诱导产生TGF-β1、TGF-β3和IV、V型型胶原mRNA的表达。中药保肾片延缓CRF的作用机理与抑制细胞增殖因子和细胞外基质成分的mRNA表达有关。

3.3 保肾片对食盐敏感性高血压肾损害大鼠LOX-1和细胞增殖因子基因表达的影响^[8] 我们围绕最新发现的内皮氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1)与高血压和肾损害的机理,从分子生物学方面探讨中药保肾片对LOX-1以及细胞增殖因子TGF-β、细胞外基质主要成分I型胶原的影响。

3.3.1 方法 对DS、DR系大鼠半数予以高盐饮食,其余予对照饮食,另设高盐饮食+中药保肾片高低剂量两组。4周实验结束后断头处死,切取肾脏,测定有关生化指标,并提取总RNA,RT-PCR处理制备探针,Northern blot测定LOX-1、TGF-β、I型胶原的mRNA表达。

3.3.2 结果 1)服用8%高食盐的DS大鼠主动脉及肾脏LOX-1 mRNA表达显著上调。2)高食盐DS大鼠LOX-1升高同时可见TGF-β和IV型胶原mRNA表达增加。3)DS高食盐大鼠见到血压升高,血胆固醇、三酰甘油升高,血肌酐升高,尿蛋白排泄增多。4)中药保肾片与对照组相比,8%高食盐DS大鼠的LOX-1、TGF-β、I型胶原的mRNA表达显著降低,血压、血脂、血肌酐、尿蛋白亦见明显下降。

3.3.3 结论 1)LOX-1在高血压大鼠的主动脉上mRNA表达上调,可能与内皮依赖性血管舒张的损害有关。2)食盐敏感性DS大鼠的高血压肾损害进展与LOX-1升高、多种细胞增殖因子及细胞外基质产生增加有关。3)保肾片可显著降低LOX-1的mRNA表达及TGF-β、I型胶原的产生,降低血压和蛋白尿,改善脂质水平和肾损害。中药保肾片治疗CRF、延缓高血压肾损害进展的作用机制,与降低肾脏中LOX-1、TGF-β及I型胶原的mRNA表达有关。

3.4 保肾片对人系膜细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响^[9]

3.4.1 方法 以健康志愿者服用保肾片,取不同浓度含药人血清加入系膜细胞培养体系中。应用MTT法和流式细胞仪检测系膜细胞增殖、凋亡和细胞周期。

3.4.2 结果 含中药保肾片的血清组,与正常人血清对照组相比,显著抑制人系膜细胞增殖($P < 0.05$),并且使大量系膜细胞阻滞在G0/G1期,能诱导人系膜细

胞发生凋亡。

3.4.3 结论 保肾片延缓 CRF 进展的作用机理之一是抑制系膜细胞增殖和促使其凋亡。

4 制剂新工艺薄膜包衣及其稳定性研究^[10]

保肾片薄膜包衣工艺及其稳定性研究:1)方法 选用不同包衣材料,在相同条件下包衣,常温放置3个月后,观察其外观和崩解时限,选择外观无变化,崩解时限相对较短的包衣剂作为本品的衣材;采用正交试验探寻适合薄膜包衣的最佳工艺;并对样品进行稳定性考察。2)结果 欧巴代是保肾片薄膜包衣的最佳包衣材料;适合保肾片薄膜包衣的工艺条件是包衣至片芯增重约4%,片床温度50℃,包衣材料浓度8%;稳定性考察结果表明保肾片经过包衣后防潮性能有较大提高。3)结论 该包衣工艺简便高效,科学合理,适合保肾片的薄膜包衣。

5 讨论

5.1 临床疗效 CRF 是各种病因引起肾损害和进行性恶化的结果,往往病程长,病情复杂。中医基本病机虽以脾肾亏虚为本,湿浊瘀血内停为标,但脾肾亏虚包含有气血阴阳之不同,标证中有湿浊、瘀血孰轻孰重之别。我们选择慢性肾衰竭气阴两虚兼湿浊证患者作为研究对象,采用保肾片(参乌益肾片)治疗,方中以何首乌、菟丝子补益肾元、平调阴阳精血为主药;辅助太子参、制苍术、枸杞子、怀牛膝补气健脾、化湿渗利、养阴益精为臣药;并以茯苓、泽兰、制大黄健脾渗湿、活血利水、排毒泄浊为佐使药,共起补益肾元,健运脾胃,活血和络,渗湿泄浊之功。本研究严格按照国家食品药品监督管理局中药新药研发要求,在国家规定的八家药品研究基地采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照方法进行,诊疗标准采用《中药新药临床研究指导原则》中所制定的评价体系,最大限度避免研究者及患者主观因素导致的偏差,提高了研究结果的可信性和可比性。最终试验结果表明,保肾片能明显改善 CRF 气阴两虚兼湿浊证患者的中医证候,降低尿素氮、血肌酐水平,减少尿蛋白丢失,提高内生肌酐清除率,在一定程度上纠正患者的贫血状态,疗效优于肾康宁片对照组,并且使用安全、有效,无明显毒副作用,值得临床推广与应用。

5.2 机理研究 综合以上参乌益肾片治疗慢性肾衰竭的药理药效和分子细胞学研究结果提示,参乌益肾片治疗慢性肾衰竭、延缓肾衰竭病程进展的作用机理有以下5点:1)具有保护肾小管、肾间质作用;2)具有减轻肾小球损害,抑制肾小球硬化,修复肾间质损害作

用;3)通过多种途径调节体内激素水平,改善血液动力学、抑制细胞增殖,改善肾小管功能,从而达到保护肾脏的作用;4)具有抑制细胞增殖因子和细胞外基质成分的 mRNA 表达作用;5)具有抑制系膜细胞增殖和促使其凋亡的作用等。

参考文献

- [1]柳于介,马芳玉,王亿平,等.保肾片治疗慢性肾功能衰竭气阴两虚兼湿浊证临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(10):259-262.
- [2]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国中医药出版社,2002,163-168.
- [3]喻程耀.保肾片对慢性肾功能不全不同阶段疗效对比[J].内蒙古中医药,2010,29(9):66.
- [4]徐晶,张玲,盛梅笑.保肾片对腹膜透析患者残余肾功能的保护作用[J].南京中医药大学学报,2012,28(1):23-26.
- [5]苏健,殷立平,卢子杰,等.保肾片治疗慢性移植肾脏病的临床观察[C].第七次中国中西医结合泌尿外科学术年会暨第二次广东省中西医结合泌尿外科学术年会论文集,2009.
- [6]倪斌,仲昱,王钢.保肾片对慢性肾功能衰竭大鼠血浆 ET-1、TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α} 的影响[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2001,17(2):93-95.
- [7]王钢,孔薇,仲昱,等.保肾片对系膜细胞机械性伸展诱导的增殖因子和细胞外基质成分的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(1):6-9.
- [8]王钢,仲昱,孔薇,等.保肾片对食盐敏感性高血压大鼠肾损害的保护[J].中华肾脏病杂志,2003,19(3):185-186.
- [9]王钢,刘丽,朱晓雷,等.保肾片对人系膜细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(8):442-444.
- [10]王正宽,王振中,萧伟.保肾片薄膜包衣工艺及其稳定性研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2011,13(5):873-877.

(2013-08-15 收稿)

投稿须知:撰写文章三要素

一篇文章主要从以下三方面衡量。这些也是撰写文章的基本要求。

1. 内容:1)有说服力,即材料典型,具有代表性,比较新颖。2)论点或命题正确。3)用词和数据正确,前后无矛盾。

2. 结构:1)主题明确,中心突出。2)条理清晰,层次分明。

3. 文理:1)概念、判断、推理要合乎逻辑。2)语法、修辞、标点运用恰当,即符合语法。